

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Datramol®
Chlorhydrate de tramadol/Paracétamol.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé orodispersible contient 37,5 mg de chlorhydrate de tramadol et 325 mg de paracétamol.

Excipient à effet notoire : Aspartam (E951) 48 mg par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION

Comprimé orodispersible

Comprimé blanc, rond avec dépression concave central sur les deux surfaces, ayant une odeur de menthe.

Une boîte contient 10 comprimés.

4. DONNÉES CLINIQUES**4.1 Indications thérapeutiques**

Datramol est indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs modérées à sévères chez les adultes et adolescents de plus de 12 ans.

L'utilisation de Datramol doit se limiter aux patients dont la douleur modérée à sévère est considérée comme nécessitant une association de tramadol et de paracétamol.

4.2 Posologie et mode d'administrationPosologie

Adultes et adolescents (âgés de 12 ans ou plus)

La dose doit être adaptée en fonction de l'intensité de la douleur et de la sensibilité de chaque patient. En général, la dose efficace la plus faible ayant un effet analgésique doit être sélectionnée.

Une dose initiale de deux comprimés orodispersibles de Datramol est recommandée.

Des doses complémentaires peuvent être administrées en fonction des besoins, sans dépasser 8 comprimés orodispersibles (équivalant à 300 mg de tramadol et 2600 mg de paracétamol) par jour.

L'intervalle entre les doses ne doit pas être inférieur à six heures.

Datramol ne doit en aucun cas être administré plus longtemps qu'il n'est strictement nécessaire. Si un usage répété ou un traitement prolongé par tramadol/paracétamol s'impose au regard de la nature et de la gravité de la maladie, une surveillance attentive et régulière doit être effectuée (si possible, en ménageant des pauses thérapeutiques) afin de vérifier si la poursuite du traitement est nécessaire.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'association tramadol/paracétamol n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans. Le traitement n'est donc pas recommandé chez cette population.

Patients gériatriques

Il n'est généralement pas nécessaire d'adapter la dose chez les patients de moins de 75 ans sans insuffisance hépatique ou rénale cliniquement significative. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, l'élimination peut être prolongée. Par conséquent, si nécessaire, l'intervalle posologique doit être prolongé en fonction des besoins du patient.

Insuffisance rénale/dialyse

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'élimination du tramadol est retardée. Chez ces patients, un allongement des intervalles posologiques doit être soigneusement envisagé en fonction des besoins du patient.

L'association tramadol/paracétamol n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min).

Le tramadol étant éliminé très lentement par hémodialyse ou hémofiltration, l'administration après dialyse afin de maintenir l'effet analgésique n'est normalement pas nécessaire.

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, l'élimination du tramadol est retardée. Chez ces patients, un allongement de l'intervalle entre deux doses doit être soigneusement envisagé en fonction des besoins du patient.

En raison de la présence de paracétamol, Datramol ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Chez les patients dont la fonction hépatique est altérée ou qui présentent la maladie de Gilbert, la posologie du paracétamol devra être réduite ou l'intervalle entre deux doses devra être allongé.

Mode d'administration

Voie orale, orodispersion.

Tout le comprimé orodispersible doit être placé sur la langue et sucé, sans mâcher, jusqu'à ce qu'il se désintègre complètement. La suspension obtenue doit être avalée avec de la salive. Le comprimé peut être pris avec ou sans liquide.

Sinon, dissolvez le comprimé dans de l'eau et buvez la suspension obtenue.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Intoxication aiguë par de l'alcool, des médicaments hypnotiques, des analgésiques centraux, des opioïdes ou des médicaments psychotropes.
- Traitement concomitant avec des IMAO ou dans les 2 semaines suivant l'arrêt du traitement.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Epilepsie non contrôlée par un traitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

- Chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans la dose maximale de 8 comprimés orodispersibles de Datramol par jour ne doit pas être dépassée. Pour éviter tout surdosage accidentel, il conviendra de conseiller aux patients de ne pas dépasser la dose recommandée et de ne pas utiliser simultanément d'autres médicaments contenant du paracétamol (y compris le médicament en vente libre) ou du chlorhydrate de tramadol, sans consulter l'avis d'un médecin.
- En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min), l'association tramadol/paracétamol n'est pas recommandée.
- L'association tramadol/paracétamol ne doit pas être utilisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Les risques associés à un surdosage au paracétamol sont plus élevés chez les patients présentant une atteinte hépatique alcoolique non cirrhotique. En cas d'insuffisance hépatique modérée, il convient de considérer soigneusement un allongement de l'intervalle posologique.
- L'association tramadol/paracétamol n'est pas recommandée en cas d'insuffisance respiratoire sévère.
- Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par le tramadol prédisposés aux crises d'épilepsie ou prenant d'autres médicaments qui abaissent le seuil épiléptogène, en particulier des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la

sérotonine, des antidépresseurs tricycliques, des neuroleptiques, des analgésiques centraux ou des anesthésiques locaux.

Les patients épileptiques contrôlés par traitement ou les patients susceptibles de présenter des convulsions ne devront être traités par tramadol/paracétamol qu'en cas de nécessité absolue. Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant du tramadol aux doses recommandées. Le risque peut augmenter si les doses de tramadol dépassent la dose maximale recommandée.

- L'administration concomitante d'agonistes-antagonistes (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) n'est pas recommandée.
- Le tramadol ne convient pas comme traitement de substitution chez les patients présentant une accoutumance aux opioïdes. Bien qu'il s'agisse d'un agoniste opioïde, le tramadol ne peut pas supprimer les symptômes de sevrage de la morphine.

Précautions d'emploi

- Une accoutumance et une dépendance physique et/ou psychologique peuvent apparaître, même à des doses thérapeutiques. La nécessité clinique du traitement analgésique doit être vérifiée régulièrement.
- L'association tramadol/paracétamol doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant subi un traumatisme crânien, chez les patients prédisposés aux convulsions, en cas de dysfonctionnement des voies biliaires, en cas d'état de choc, chez les patients présentant une altération de la conscience pour des raisons inconnues, en cas de problèmes affectant le centre respiratoire ou la fonction respiratoire, ou chez les patients présentant une augmentation de la pression intracrânienne.
- Un surdosage au paracétamol peut engendrer une toxicité hépatique chez certains patients.
- Même à doses thérapeutiques, une tolérance et des symptômes de sevrage peuvent se développer.
- Des symptômes de sevrage, similaires à ceux survenant en cas de sevrage des opioïdes, peuvent apparaître mêmes à des doses thérapeutiques et pendant un traitement de courte durée.
Des symptômes de sevrage peuvent être évités en réduisant peu à peu la posologie au moment de l'arrêt du traitement en particulier après de longues périodes de traitement.
- Le besoin clinique d'un traitement analgésique doit être régulièrement réévalué. Chez les patients dépendant aux opioïdes et les patients ayant des antécédents d'abus des drogues ou de pharmacodépendance, le traitement ne peut être que de courte durée et doit se faire sous surveillance médicale.
- Dans une étude, l'utilisation de tramadol au cours d'une anesthésie générale par enflurane et protoxyde d'azote a favorisé la mémoire peropératoire. Dans l'attente de données nouvelles, l'utilisation du tramadol pendant des anesthésies peu profondes doit être évitée.
- En cas d'arrêt de traitement par tramadol, il est conseillé de réduire progressivement la dose afin d'éviter les symptômes de sevrage.

Risque de l'utilisation concomitante de sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés

- L'utilisation concomitante de l'association tramadol/paracétamol et de sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès.
- En raison de ces risques, la prescription concomitante avec ces sédatifs doit être réservée aux patients pour lesquels d'autres options de traitement sont impossibles. Si la décision a été prise de prescrire Datramol en concomitance avec des sédatifs, la dose efficace la plus faible sera utilisée et la durée du traitement sera la plus courte possible. Les patients doivent être étroitement suivis au niveau des signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation. Dans cette optique, il est vivement recommandé d'informer les patients et leurs prestataires de soins d'être conscients de ces symptômes.

Population pédiatrique

- Utilisation postopératoire chez les enfants
La littérature rapporte des cas de tramadol administré à des enfants en postopératoire après une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie dans le cadre du traitement de l'apnée obstructive du sommeil, ayant mené à des événements indésirables rares mais pouvant engager le pronostic vital. L'administration de tramadol à des enfants pour le soulagement de douleurs postopératoires doit être sujette à la plus grande prudence et doit s'accompagner d'une étroite surveillance des symptômes en lien avec la toxicité des opiacés, notamment la dépression respiratoire.
- Enfants présentant une fonction respiratoire altérée
L'utilisation du tramadol n'est pas recommandée chez les enfants présentant une fonction respiratoire altérée, notamment en cas de déficit neuromusculaire, d'affections cardiaques ou respiratoires sévères, d'infections des voies aériennes supérieures ou des poumons, de polytraumatismes ou d'interventions chirurgicales lourdes. Ces facteurs sont susceptibles d'aggraver les symptômes de toxicité des opiacés.

Métabolisme par le CYP2D6

Le tramadol est métabolisé par l'intermédiaire d'une enzyme hépatique, le CYP2D6. En cas de déficit ou d'absence totale de cette enzyme chez le patient, l'effet analgésique attendu pourra ne pas être obtenu. Il est estimé que jusqu'à 7 % de la population caucasienne pourrait présenter ce déficit. Toutefois, si le patient est un métaboliseur ultra-rapide, il existe un risque, même à dose recommandée, de manifestation d'effets indésirables liés à la toxicité des opiacés. Les symptômes généraux de toxicité des opiacés incluent une confusion mentale, une somnolence, une respiration superficielle, des pupilles contractées, des nausées, des vomissements, une constipation et une perte d'appétit. Dans les cas graves, les patients peuvent présenter les symptômes d'une défaillance circulatoire et respiratoire pouvant engager le pronostic vital et conduire à une issue fatale dans de très rares cas.

Les prévalences estimées de métaboliseurs ultra-rapide dans différentes populations sont résumées ci-dessous :

Population	% de prévalence
Africain/Éthiopien	29%
Afro-américain	de 3.4 à 6.5%
Asiatique	de 1,2 à 2%
Caucasien	de 3.6 à 6.5%
Grec	6%
Hongrois	1.9%
Européen du Nord	de 1 à 2%

- Un comprimé de Datramol contient 48 mg d'aspartame.
L'aspartame est hydrolysé dans le tube gastro-digestif lorsqu'il est ingéré par voie orale. L'un des principaux produits de l'hydrolyse est la phénylalanine.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'utilisation concomitante est contre-indiquée avec:

- **Les IMAO non sélectifs** : risque de syndrome sérotoninergique: diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma.
- **Les IMAO sélectifs A** : par extrapolation à partir des IMAO non-sélectifs : risque de syndrome sérotoninergique: diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma.
- **Les IMAO sélectifs B** : symptômes d'excitation centrale similaires à ceux d'un syndrome sérotoninergique: diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma.

En cas de traitement récent par les IMAO, il faudra respecter un délai de 2 semaines avant d'initier un traitement par tramadol.

L'utilisation concomitante n'est pas recommandée avec:

- **L'alcool** : l'alcool majore l'effet sédatif des analgésiques opioïdes. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. La consommation de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool doit être évitée.
- **La carbamazépine et d'autres inducteurs enzymatiques** : risque de diminution de l'efficacité et de la durée d'action en raison de la diminution des concentrations plasmatiques de tramadol.
- **Les agonistes/antagonistes opioïdes (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine)** : diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Utilisation concomitante à prendre en compte:

- L'utilisation thérapeutique concomitante de tramadol et de **médicaments sérotoninergiques**, tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN), les

inhibiteurs MAO, les antidépresseurs tricycliques et la mirtazapine, peut entraîner une toxicité sérotoninergique. Le syndrome sérotoninergique est probable lorsqu'une des affections suivantes est observée:

- clonus spontané,
- clonus inductible ou oculaire avec agitation ou diaphorèse,
- tremblement et hyperréflexie,
- hypertonie et température corporelle > 38 °C et clonus inductible ou oculaire.

L'arrêt du médicament sérotoninergique amène généralement une amélioration rapide. Le traitement dépend du type et de la sévérité des symptômes.

Des cas isolés de syndrome sérotoninergique ayant un lien temporaire avec l'utilisation thérapeutique de tramadol et d'autres médicaments sérotoninergiques tels que les triptans, ont été rapportés.

- **Autres dérivés opioïdes (y compris antitussifs et traitements de substitution) et barbituriques** : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- **Autres dépresseurs du système nerveux central tels que d'autres dérivés opioïdes (incluant les médicaments antitussifs et les traitements de substitution), barbituriques, autres anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques sédatifs, neuroleptiques, antihypertenseurs centraux, thalidomide et baclofène** : ces médicaments peuvent majorer la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- L'utilisation concomitante d'opioïdes avec des **sédatifs** tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'addition des effets dépresseurs du système nerveux central : La posologie et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées.
- Des allongements de l'INR (International Normalised Ratio) avec saignements et ecchymoses importants ayant été rapportés, la prudence est de rigueur et une évaluation périodique du temps de prothrombine est recommandée en cas de co-administration de tramadol/paracétamol avec des **dérivés de type warfarine** (dérivés coumariniques).
- D'autres médicaments connus pour inhiber le CYP3A4, tels que le **kétoconazole et l'érythromycine**, pourraient inhiber le métabolisme du tramadol (N-déméthylation) et, probablement, le métabolisme du métabolite O-déméthylé actif. L'importance clinique de cette interaction n'a pas encore été étudiée.
- Le tramadol peut induire des convulsions et renforcer la capacité des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN), des antidépresseurs tricycliques, des

antipsychotiques et des autres médicaments réduisant le seuil épiléptogène (tels que bupropion, mirtazapine, tétrahydrocannabinol) de provoquer des convulsions.

- La vitesse d'absorption du paracétamol peut être augmentée par le **métoclopramide** ou le **dompéridone**. L'absorption peut être diminuée par la **cholestyramine**.
- Dans un nombre limité d'études, l'utilisation pré- ou postopératoire de l'**antiémétique antagoniste 5-HT3 ondansétron** a causé un besoin accru de tramadol chez les patients souffrant de douleurs postopératoires.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Aucune étude sur la fertilité n'a été effectuée avec l'association de tramadol et paracétamol.

Les données de pharmacovigilance n'indiquent pas l'existence d'un effet du tramadol sur la fertilité. Des études effectuées chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet de tramadol sur la fertilité.

Grossesse

Datramol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

- Données concernant le paracétamol : les résultats des études épidémiologiques pendant la grossesse chez l'être humain n'ont pas mis en évidence d'effet délétère du paracétamol utilisé aux doses recommandées.
- Données concernant le tramadol : le tramadol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse car les preuves disponibles ne permettent pas d'évaluer l'innocuité du tramadol chez la femme enceinte. Le tramadol, administré avant ou pendant l'accouchement, n'affecte pas la contractilité de l'utérus.
Chez les nouveau-nés, il peut provoquer des modifications de la fréquence respiratoire, de manière généralement non cliniquement pertinente. Un traitement prolongé pendant la grossesse peut causer des symptômes de sevrage chez le nouveau-né après l'accouchement, suite à une accoutumance.

Allaitement

Datramol ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

- Données concernant le paracétamol: le paracétamol est excrété dans le lait maternel en quantités non cliniquement significatives. Les données publiées disponibles ne contre-indiquent pas l'allaitement pour les femmes utilisant des médicaments contenant uniquement du paracétamol.
- Données concernant le tramadol : environ 0,1 % de la dose de tramadol administrée à la mère est excrétée dans le lait maternel. Durant la période du post-partum immédiat, une prise orale quotidienne jusqu'à 400 mg de tramadol par la mère correspond à une quantité moyenne de tramadol ingérée par le nourrisson allaité de 3% de la dose prise par la mère ajustée au poids corporel.

Par conséquent, le tramadol ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement, ou l'allaitement doit être interrompu en cas de traitement par le tramadol. L'interruption de l'allaitement n'est généralement pas nécessaire à la suite d'une prise unique de tramadol.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le tramadol peut provoquer une sensation d'engourdissement ou des vertiges, effets pouvant être renforcés par l'alcool ou d'autres substances qui dépriment le SNC. Les patients présentant ce type d'effet indésirable ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques réalisés avec l'association paracétamol/tramadol étaient des nausées, des vertiges et une somnolence, qui ont été observés chez plus de 10% des patients.

Les terminologies suivantes ont été utilisées afin de classer l'incidence des effets indésirables: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), très rare ($< 1/10.000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Événement
Trouble du métabolisme et de la nutrition	Indéterminée	hypoglycémie
Affections psychiatriques	Fréquent	confusion, modifications de l'humeur (anxiété, nervosité, euphorie), troubles du sommeil
	Peu fréquent	dépression, hallucinations, cauchemars, amnésie
	Rare	dépendance médicamenteuse
Affections du système nerveux	Très fréquent	vertiges, somnolence
	Fréquent	céphalées, tremblements
	Peu fréquent	contractions musculaires involontaires, paresthésies
	Rare	ataxie, convulsions, syncope
Affections oculaires	Rare	vision trouble

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Événement
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	acouphène
Affections cardiaques	Peu fréquent	palpitations, tachycardie, arythmie
Affections vasculaires	Peu fréquent	hypertension, bouffées de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	dyspnée
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	nausées
	Fréquent	vomissements, constipation, sécheresse buccale, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie, flatulence
	Peu fréquent	dysphagie, melaena
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	transpiration, prurit
	Peu fréquent	réactions cutanées (p. ex. éruption, urticaire)
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	albuminurie, troubles mictionnels (dysurie et rétention urinaire)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent	refroidissements, douleurs thoraciques
Investigations	Peu fréquent	augmentation des transaminases

Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés lors des études cliniques, mais leur apparition ne peut être exclue, étant donné qu'ils sont connus pour être liés à l'administration de tramadol ou de paracétamol:

Tramadol

- Hypotension orthostatique, bradycardie, évanouissement (collapsus).
- Les données obtenues après la commercialisation du tramadol ont révélé de rares cas de modifications de l'effet de la warfarine, y compris une augmentation du temps de prothrombine.
- Cas rares: réactions allergiques avec symptômes respiratoires (p. ex. dyspnée, bronchospasme, respiration sifflante, œdème de Quincke) et réaction anaphylactique.
- Cas rares: modifications de l'appétit, faiblesse motrice et dépression respiratoire.
- Des effets indésirables psychiques peuvent survenir après l'administration de tramadol, dont l'intensité et la nature varient d'un individu à l'autre (selon la personnalité et la durée du traitement). Ils peuvent inclure des modifications de

- l'humeur (habituellement une exaltation, occasionnellement dysphorie associée à une agitation), des modifications de l'activité (habituellement une diminution de l'activité, occasionnellement un accroissement) et des modifications des capacités cognitives et sensorielles (p. ex., capacité décisionnelle, troubles de la perception).
- Une aggravation de l'asthme a été rapportée bien qu'une relation causale avec le médicament n'ait pas été établie.
 - Les symptômes de sevrage suivants, analogues à ceux notés lors d'un sevrage aux opioïdes, peuvent survenir: agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux. Les symptômes suivants ont été très rarement observés après l'arrêt brutal du chlorhydrate de tramadol: attaques de panique, anxiété grave, hallucinations, paresthésies, acouphène et symptômes du système nerveux central inhabituels.

Paracétamol

- Les effets indésirables du paracétamol sont rares, mais une hypersensibilité peut survenir, y compris une éruption cutanée. Des modifications de la numération formule sanguine (NFS) ont été rapportées, incluant une thrombocytopénie et une agranulocytose, mais la relation de causalité avec le paracétamol n'a pas été établie dans tous les cas.
- Plusieurs rapports ont suggéré que le paracétamol pourrait induire une hypoprothrombinémie en cas de co-administration avec des composés de type warfarine. Dans d'autres études, le temps de prothrombine n'a pas été modifié.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, les symptômes peuvent inclure les signes et les symptômes de toxicité du tramadol ou du paracétamol ou des deux substances actives.

Symptômes d'un surdosage au tramadol

En principe, lors d'une intoxication par tramadol, l'on peut s'attendre à des symptômes analogues à ceux provoqués par d'autres analgésiques à action centrale (opioïdes). Ces symptômes incluent en particulier un myosis, des vomissements, un collapsus cardiovasculaire, des troubles de la conscience, y compris le coma, des convulsions et une dépression respiratoire pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire.

Symptômes de surdosage du paracétamol

Un surdosage est particulièrement à craindre chez les jeunes enfants. Au cours des premières 24 heures, les symptômes d'un surdosage par le paracétamol comprennent une pâleur, des nausées, des vomissements, de l'anorexie et des douleurs abdominales. Une atteinte hépatique peut apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion. Des anomalies du métabolisme du glucose et une acidose métabolique peuvent survenir.

En cas d'intoxication massive, une insuffisance hépatique peut évoluer vers une encéphalopathie, un coma et la mort. Une insuffisance rénale aiguë avec nécrose tubulaire aiguë peut se développer, même en l'absence d'atteinte hépatique sévère. Des arythmies cardiaques et des cas de pancréatite ont été rapportés. Des lésions

hépatiques sont possibles chez les adultes ayant pris 7,5 à 10 g ou plus de paracétamol. On estime que des quantités en excès d'un métabolite toxique (généralement détoxifié de façon adéquate par le glutathion lorsque les doses ingérées de paracétamol sont normales) se lient de manière irréversible au tissu hépatique.

Traitement d'urgence

- Transfert immédiat en milieu spécialisé.
- Maintien des fonctions respiratoire et circulatoire.
- Avant de commencer le traitement, un prélèvement de sang doit être réalisé dès que possible après le surdosage afin de mesurer les concentrations plasmatiques de paracétamol et de tramadol, et de réaliser des tests de la fonction hépatique.
- Des tests de la fonction hépatiques doivent être effectués au début (du surdosage) et répétés toutes les 24 heures. Habituellement, on observe une augmentation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT), qui se normalisent après une ou deux semaines.
- Vider l'estomac en faisant vomir le patient par irritation (si le patient est conscient) ou procéder à un lavage gastrique.
- Des mesures de soutien, comme le maintien de l'ouverture des voies respiratoires et le maintien de la fonction cardiovasculaire, doivent être prises ; utiliser la naloxone pour inverser la dépression respiratoire ; les convulsions peuvent être maîtrisées à l'aide de diazépam.
- Le tramadol est faiblement éliminé du sérum par hémodialyse ou hémofiltration. Le traitement d'une intoxication aiguë par l'association tramadol/paracétamol par hémodialyse ou hémofiltration seulement n'est donc pas adéquat.

Un traitement immédiat du surdosage au paracétamol est essentiel. Même en l'absence de symptômes précoces significatifs, les patients doivent être transférés en urgence à l'hôpital et placés immédiatement sous surveillance médicale. Un lavage gastrique doit être pratiqué chez tout adulte ou adolescent ayant ingéré environ 7,5 g ou plus de paracétamol ou chez tout enfant ayant ingéré plus de 150 mg/kg de paracétamol au cours des 4 heures qui précèdent. Les concentrations sanguines du paracétamol doivent être mesurées 4 heures après le surdosage afin de pouvoir évaluer le risque d'atteinte hépatique (en utilisant le nomogramme du surdosage au paracétamol).

L'administration de méthionine par voie orale ou de N-acétylcystéine (NAC) par voie intraveineuse, qui peut avoir un effet bénéfique jusqu'à au moins 48 heures après le surdosage, peut être nécessaire.

L'administration intraveineuse de NAC est plus efficace lorsqu'elle est débutée dans les 8 heures suivant le surdosage. Toutefois, la NAC doit dans tous les cas être administrée, même si la prise en charge intervient plus de 8 heures après le surdosage et doit être continuée pendant toute la durée du traitement. Le traitement par la NAC doit être immédiatement débuté lorsqu'un surdosage massif est suspecté.

Des mesures de soutien générales doivent être disponibles. Quelle que soit la quantité de paracétamol rapportée comme ayant été ingérée, l'antidote du paracétamol, la N-

acétylcystéine, doit être administré par voie orale ou intraveineuse, aussi rapidement que possible, si possible dans les 8 heures suivant le surdosage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Analgésiques; combinaison d'un opioïde et un non-opioïde : tramadol et paracétamol.

Code ATC: N02AJ13¹

Le tramadol est un antalgique opioïde qui agit sur le système nerveux central. Le tramadol est un agoniste pur non sélectif des récepteurs opioïdes μ , δ et κ , présentant une affinité plus élevée pour les récepteurs μ .

D'autres mécanismes contribuant à son effet analgésique sont l'inhibition de la recapture neuronale de noradrénaline et l'augmentation de la libération de sérotonine. Le tramadol a un effet antitussif.

A l'inverse de la morphine, une large gamme de doses antalgiques de tramadol ne présente pas d'effet dépresseur respiratoire. La motilité gastro-intestinale n'est pas non plus influencée. Les effets cardiovasculaires sont généralement légers.

Le mécanisme précis expliquant les propriétés analgésiques du paracétamol est inconnu ; il pourrait impliquer des effets centraux et périphériques.

L'association tramadol/paracétamol est positionnée comme un antalgique de niveau II dans l'échelle de l'OMS.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le tramadol est administré sous forme racémique et les formes [-] et [+] du tramadol et son métabolite M1 sont détectés dans le sang. Bien que le tramadol soit absorbé rapidement après administration, son absorption est plus lente (et sa demi-vie plus longue) que celle du paracétamol.

Après administration unique par voie orale d'un comprimé de tramadol/paracétamol (37,5 mg/325 mg), les concentrations plasmatiques maximales de 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] et de 4,2 μ g/ml (paracétamol) sont respectivement atteintes après 1,8 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] et 0,9 h (paracétamol). Les demi-vies d'élimination moyennes $t_{1/2}$ sont de 5,1/4,7 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] et de 2,5 h (paracétamol).

¹ ATC actuel, remplace l'ancien code N02AX52

Lors des études pharmacocinétiques chez des volontaires sains après administration orale unique et répétée de l'association tramadol/paracétamol, aucune modification significative des paramètres cinétiques de chaque substance active n'a été observée par rapport aux paramètres observés après administration des substances actives utilisées seuls.

Absorption

Après administration orale, le tramadol racémique est rapidement et presque complètement absorbé. La biodisponibilité absolue moyenne d'une dose unique de 100 mg est d'environ 75%. Après administrations répétées, la biodisponibilité augmente et atteint environ 90%.

Après administration de l'association tramadol/paracétamol, l'absorption orale du paracétamol est rapide et pratiquement complète ; elle a lieu principalement dans l'intestin grêle. Les concentrations plasmatiques maximales du paracétamol sont atteintes en une heure et ne sont pas modifiées par l'administration concomitante de tramadol.

L'administration orale de l'association tramadol/paracétamol avec des aliments n'a pas d'effet significatif sur les concentrations plasmatiques ou le taux d'absorption du tramadol ou du paracétamol.

Distribution

Le tramadol présente une affinité tissulaire élevée ($VD_{\beta} = 203 \pm 40$ L). Sa liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 20 %.

Le paracétamol semble être largement distribué aux principaux tissus de l'organisme, à l'exception des graisses. Son volume apparent de distribution est d'environ 0,9 l/kg. Une fraction limitée (environ 20%) de paracétamol se lie aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

Le tramadol est largement métabolisé après administration orale. Environ 30 % de la dose sont excrétés dans l'urine sous forme inchangée, tandis que 60 % de la dose sont excrétés sous forme de métabolites.

Le tramadol est métabolisé par O-déméthylation (catalysée par l'enzyme CYP2D6) en métabolite M1, et par N-déméthylation (catalysée par l'enzyme CYP3A) en métabolite M2. Le métabolite M1 est ensuite métabolisé par N-déméthylation et conjugaison avec l'acide glucuronique.

La demi-vie plasmatique d'élimination du métabolite M1 est de 7 heures. Le métabolite M1 possède des propriétés antalgiques et est plus puissant que la molécule mère. Les concentrations plasmatiques en métabolite M1 sont plusieurs fois inférieures à celles du tramadol et sa contribution à l'effet clinique n'est probablement pas modifiée lors d'administrations répétées.

L'inhibition de l'un ou des deux cytochromes CYP3A4 et CYP2D6 participant à la biotransformation du tramadol peut modifier la concentration plasmatique du tramadol ou de ses métabolites actifs.

Le paracétamol est métabolisé principalement dans le foie par deux voies hépatiques majeures : la glucuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie peut être rapidement saturée à des doses supérieures aux doses thérapeutiques. Une faible proportion (moins de 4 %) est métabolisée par le cytochrome P450 en un intermédiaire actif (la N-acétyl-benzoquinone imine) qui, dans des conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et excrété dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'un surdosage massif, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Elimination

Le tramadol et ses métabolites sont principalement excrétés par voie rénale. La demi-vie du paracétamol est d'environ 2 à 3 heures chez l'adulte. Elle est plus courte chez l'enfant et légèrement plus longue chez le nouveau-né et chez les patients cirrhotiques. Le paracétamol est principalement éliminé par la formation dose-dépendante de dérivés glucuroconjugés et sulfoconjugés. Moins de 9 % du paracétamol est excrété sous forme inchangée dans les urines. En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie des deux substances est augmentée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucun effet tératogène attribuable au médicament n'a été observé chez les descendants de rats ayant reçu un traitement oral par l'association tramadol/paracétamol.

L'association tramadol/paracétamol s'est avérée embryotoxique et fœtotoxique chez le rat à une dose maternelle toxique (50/434 mg/kg tramadol/paracétamol), soit 8,3 fois la dose maximale thérapeutique chez l'homme. Aucun effet tératogène n'a été observé à cette dose. La toxicité embryonnaire et fœtale a induit une diminution du poids fœtal et une augmentation des côtes surnuméraires. L'administration de doses plus faibles, induisant une toxicité maternelle moins sévère (10/87 et 25/217 mg/kg de tramadol/paracétamol), n'a provoqué aucun effet toxique chez l'embryon ou le fœtus.

Les résultats de tests standards de mutagénicité n'ont révélé aucun risque génotoxique potentiel du tramadol chez l'être humain.

Les résultats des tests de carcinogénicité ne suggèrent pas de risque potentiel du tramadol chez l'homme.

Des études réalisées chez l'animal avec le tramadol ont révélé qu'en cas d'administration de doses élevées, des effets sur l'organogenèse, l'ossification et la mortalité néonatale peuvent survenir en association avec une toxicité maternelle. La

fertilité, les capacités de reproduction et le développement des descendants n'étaient pas modifiés. Le tramadol traverse la barrière placentaire. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé après une administration orale de doses de tramadol allant jusqu'à 50 mg/kg chez le rat mâle et 75 mg/kg chez le rat femelle.

Des études complémentaires n'ont mis en évidence aucun signe significatif de risque génotoxique significatif du paracétamol aux doses thérapeutiques (c.-à-d. non toxiques).

Les études à long terme chez le rat et la souris n'ont mis en évidence aucun signe d'effet oncogène significatif pour des doses non hépatotoxiques de paracétamol.

A ce jour, les études réalisées chez l'animal et l'expérience importante acquise chez l'être humain n'ont révélé aucun signe de toxicité sur les fonctions de reproduction.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

- Silice colloïdale anhydre
- Povidone
- Éthylcellulose
- Mannitol
- Crospovidone
- Aspartam
- Arôme de menthe poivrée
- Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Stabilité et conditions de conservation

Durée de conservation

36 mois.

Conditions de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver dans l'emballage original.

6.5 Nature du conditionnement primaire et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés orodispersibles sont conditionnés dans une plaquette en aluminium/aluminium. Boîte de 10 comprimés orodispersibles.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

7. INSCRIPTION À UNE LISTE DES SUBSTANCES VÉNÉNEUSES

Liste I.

8. FABRICANT

Athena Drug Delivery Solutions Pvt (ADDS), Plot A1-A5, MIDC, Chemical Zone, Ambarnath (West) , Thane, Maharashtra 421 501, Inde.

9. TITULAIRE DE L'ENREGISTREMENT

Dafra Pharma GmbH, Mühlenberg 7, 4052 Bâle, Suisse.

10. DATE DE LA DERNIÈRE RÉVISION DU TEXTE

Janvier 2019